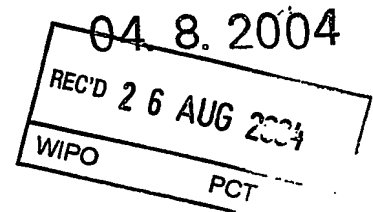


BEST AVAILABLE COPY
日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP 2004/01152534
no



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 8 月 7 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 2 8 8 5 7 2
Application Number:

[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 2 8 8 5 7 2]

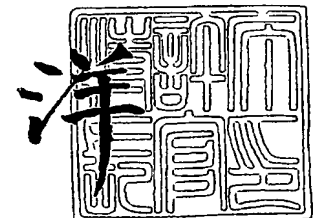
出 願 人 帝人株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 7 月 2 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 6 2 9 2 8

【書類名】 特許願
【整理番号】 P37074
【提出日】 平成15年 8月 7日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61N 7/00
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究センター内
 【氏名】 岩淵 禎弘
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究センター内
 【氏名】 伊東 雅弥
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都日野市旭が丘 4 丁目 3 番 2 号 帝人株式会社 東京研究センター内
 【氏名】 東 由明
【特許出願人】
 【識別番号】 000003001
 【氏名又は名称】 帝人株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100099678
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 三原 秀子
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 206048
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 0203001

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

超音波照射により椎間板ヘルニア脱出部位の自然退縮を促進させる装置であり、少なくとも 1つの超音波トランスデューサー、超音波発信器及び超音波トランスデューサーの椎間板ヘルニア脱出部位への装着手段を備えた椎間板ヘルニア自然退縮促進装置。

【請求項 2】

該超音波トランスデューサーから照射する超音波が、周波数1.3～2MHz、繰り返し周期100～1,000Hz、バースト幅10～2000 μ s、出力1～100mW/cm² (SATA: Spatial Average-Temporal Average、空間時間平均) の超音波を照射する手段である請求項 1 記載の椎間板ヘルニア自然退縮促進装置。

【請求項 3】

該超音波が、周波数1.5MHz、繰り返し周期1kHz、バースト幅200 μ s、出力30mW/cm² の超音波であることを特徴とする請求項 2 記載の椎間板ヘルニア自然退縮促進装置。

【請求項 4】

椎間板ヘルニア脱出部位に対して、皮膚表面から超音波を照射することを特徴とする椎間板ヘルニア自然退縮促進方法。

【請求項 5】

該超音波が、周波数1.3～2MHz、繰り返し周期100～1,000Hz、バースト幅10～2000 μ s、出力1～100mW/cm² (SATA: Spatial Average-Temporal Average、空間時間平均) の超音波であることを特徴とする請求項 4 記載の椎間板ヘルニア自然退縮促進方法。

【請求項 6】

該超音波が、周波数1.5MHz、繰り返し周期1kHz、バースト幅200 μ s、出力30mW/cm² の超音波であることを特徴とする請求項 5 記載の椎間板ヘルニア自然退縮促進方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】椎間板ヘルニア自然退縮を促進する超音波照射装置

【技術分野】

【0001】

本発明は、椎間板ヘルニア自然退縮促進装置及び方法に関するものであり、更に詳しくは脱出したヘルニア塊のマクロファージ (Mφ) 浸潤による血管新生を促進し、マトリックス金属プロテアーゼ (MMP) 活性を亢進することで、修復炎症反応を促進させ、椎間板ヘルニアの自然退縮期間を短縮させる装置に関するものである。

【背景技術】

【0002】

腰椎椎間板ヘルニアは、椎間板内の髄核の膨隆、突出等に起因する疾患であり、この髄核が付近の神経を刺激するために四肢ならびに腰痛等の症状が現れる疾患である。腰椎椎間板ヘルニアは、下記の4種類に分けられる。

【0003】

1) 椎間板内の髄核の膨隆により、付近の神経が刺激されることにより疼痛等の症状が現れる膨隆型の腰椎椎間板ヘルニア。

2) 椎間板内の髄核が膨隆後、脊柱管内に突出するが、後縦靱帯を穿破していない、突出型の腰椎椎間板ヘルニア。

3) 髄核がさらに脊柱管内に脱出し、後縦靱帯を穿破しているが、椎間板とは遊離していない、脱出型の腰椎椎間板ヘルニア。

4) 髄核が脊柱管内に脱出して、さらに、椎間板から遊離している、遊離型の腰椎椎間板ヘルニア。

【0004】

腰椎椎間板ヘルニアは男性に多く、好発年代は男女とも20～40歳代であり、腰痛の40%が腰椎椎間板ヘルニアが原因との報告が有る。腰痛は整形外科外来における主訴のトップであり、椎間板障害総患者数34.7万人(厚生省、1996年度調査)で増加傾向にある。現在の椎間板ヘルニアの治療法としては、徐痛目的の安静・湿布・消炎鎮痛剤や、理学療法(牽引、温熱、体操)ならびに神経ブロック(仙骨硬膜外、神経根、椎間板)による保存療法が6割、保存療法抵抗性、早期社会復帰を目的とした椎間板切除手術、経皮的レーザー椎間板切除術などの手術療法がある。

【0005】

近年、MRIの普及により椎間板ヘルニアが自然治癒することが明らかとなった。椎間板ヘルニア自然退縮の特徴として、1)血行がよい程自然退縮する傾向が強い、2)脱出したヘルニア塊にはマクロファージ(Mφ)の浸潤が亢進されている、3)新生血管の増生を認める肉芽組織の存在が確認されている、4)MMP-3(ストロムライシン-1)活性が亢進されている、事などが挙げられる。ヘルニア塊が退縮する上で、Mφの活性の関与については、椎間板とMφの共存培養系において椎間板湿重量の減少、MMP-3活性の亢進が認められることから、その関与が示唆されている(非特許文献1)。

【非特許文献1】Hiroataka Haro他、The Journal of Clinical Investigation、Vol. 105、2000

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

ヘルニア塊を血行に暴露することで、新生血管の増生、Mφの浸潤が起こり、MMPによる組織分解が行われている可能性がある。本発明は、かかる推定のもとに、腰椎椎間板ヘルニアの新たな治療方法を提供することを目的とする。そして、椎間板ヘルニア自然退縮期間の短縮し、腰椎椎間板切除などの手術療法を回避し、非侵襲的に治療する方法およびその装置を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、腰椎椎間板ヘルニア疾患に伴うM ϕ による血管新生ならびにMMP活性亢進に対して、それらの活性を向上させ、椎間板ヘルニアを改善する方法について鋭意検討を行った結果、以下の方法を見出した。

【0008】

即ち本発明は、超音波照射により椎間板ヘルニア自然退縮機構を促進する装置であり、少なくとも1つの超音波トランスデューサー、超音波発信器及び超音波トランスデューサーのヘルニア部位への装着手段を備え、周波数1.3~2MHz、繰り返し周期100~1,000Hz、バースト幅10~2000 μ s、出力100mW/cm² (SATA: Spatial Average-Temporal Average、空間時間平均) 以下の超音波を照射する手段である椎間板ヘルニア自然退縮期間を短縮する装置を提供するものである。

【発明の効果】

【0009】

本発明によれば、超音波照射により、ヘルニア塊の組織分解が促進する。本装置を用いる事で、家に居ながら、1日あたり20分程度の短時間の超音波照射により、椎間板ヘルニアを非侵襲的に治療することが可能となる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

以下、本発明について詳細に説明する。

【椎間板ヘルニア自然退縮促進装置】

本発明の椎間板ヘルニア自然退縮促進装置は、超音波照射によりヘルニア部位に対するM ϕ からの血管新生ならびに組織分解に関連した液性因子を増加させる装置であり、少なくとも1つの超音波トランスデューサー、超音波発信器及び該超音波トランスデューサーのヘルニア部位への装着手段を備える。照射される超音波は、熱をほとんど発生しないような低出力の超音波であり、具体的には周波数1.3~2MHz、繰り返し周期100~1,000Hz、バースト幅10~2000 μ s、出力100mW/cm² (SATA) 以下、好ましくは、1~100mW/cm² (SATA) の低出力超音波である。照射方法としては、1日20分間低出力超音波パルス患部に伝わるようにし、連続した期間照射をすることが好ましい。かかる装置として、米国Exogen社の超音波出力ユニット (SAFHS2000JTM) を用い、超音波出力の特性としてバースト幅200 μ s、周波数1.5MHz、1kHzの繰り返し周期、出力30mW/cm²で行うことが出来る。

【0011】

超音波発信器の構成については、図1に示すように、超音波発信器からの信号を、ケーブルを介してトランスデューサーを内蔵した治療ヘッドモジュールに送信し、上記特性の超音波パルスを、患部に近接した体外より経皮的に照射する非侵襲的治療装置である。治療ヘッドモジュールと皮膚との接触面は超音波伝搬性のゲルを介して行うことにより減衰無く照射することが出来る。

【0012】

【本体】

本体は、図2に示すように電源、記憶演算装置、入出力装置で構成される。

1) 電源:

電池は充電不可能な高容量タイプのリチウム電池を用いる。電源スイッチはなく、前面パネルの操作により電源が入り、20分間の治療が完了すると自動的に電源が切れる。また、誤操作による超音波出力がないように、スタートボタンは2回押されなければ超音波は出力されない。なお、治療ヘッドも同じ電池から電力を供給される。

【0013】

2) 記憶演算装置:

プリント基板にはCPU (中央制御装置) が搭載されており、治療時間の管理ばかりでなく、治療ヘッドの動作や装着状態の監視および自己診断を行う。また、バックアップメモリに患者の治療記録が記憶され、必要に応じて取り出せるよう設計する。

【0014】

3) 入出力装置:

操作スイッチ、液晶表示盤、ブザーの他に、接続ケーブルを通して治療ヘッドモジュールの制御と電力供給が行われる。治療ヘッドモジュールの制御信号としては、超音波パルスバースト幅200Hz、繰返し周期1kHzの信号を送る。また、治療ヘッドからはトラブル信号が送り返される。

【0015】

[超音波治療ヘッドモジュール]

超音波治療ヘッドモジュールは、図3に示すように、発振装置、超音波波形合成装置、超音波生成装置および以上検出装置で構成される。本体への接続ケーブルは一体型となっている。

【0016】

1) 発振装置：発振装置は、1.5MHzの超音波信号を生成する。

【0017】

2) 超音波波形合成装置：本体からの制御信号と1.5MHz超音波信号を合成して、治療用超音波、すなわち超音波周波数：1.5MHz、超音波出力：30mW/cm²、バースト幅：200μs、繰返し周波数：1kHzの信号特性を有する波形の電気信号を生成する。

【0018】

3) 超音波生成装置：圧電セラミックには電圧をかけると微小な歪みが生じる性質がある。これを利用して超音波波形合成装置で作られた電気信号をトランスデューサー内部の圧電セラミックに与え、トランスデューサー表面に縦方向の振動(超音波)を作り出して治療に応用する。圧電セラミックの背面には、超音波吸収体を貼り付け、超音波もれを防止する。

【0019】

4) 異常検出装置：治療ヘッドは固定具への固定と超音波伝導用ゲル不足を検出して本体に送信し、液晶表示とアラームで患者に警告する。治療ヘッドと固定具との固定不良の検出には、固定部分の物理的な接触を導電性の有無で判定する。ゲル不足の検出は、ゲル不足による超音波振動子の共振状態の変化を、駆動電流が通常より増加することを検出して行う。

【0020】

[装着手段]

椎間板ヘルニアは、脊椎、或いは腰椎の椎間板の髄核部分が突出し、例えば第4腰椎椎間板や第5腰椎椎間板に生じた場合は坐骨神経を圧迫し、坐骨神経痛など腰痛の原因ともなる。装着手段はこのように椎間板ヘルニア発症部位である脊椎、或いは腰椎の背面側に装着し、超音波トランスデューサーを内蔵した超音波治療ヘッドモジュールを背中皮膚に固定するハウジング部を備え、ベルト等で固定するタイプのものを使用する。

【実施例】

【0021】

以下、本発明の椎間板ヘルニア自然退縮促進装置を用いた場合の椎間板ヘルニア自然退縮促進効果について実施例を挙げて説明する。椎間板ヘルニアの自然退縮に対する超音波照射の効果をラットを用いて確認した。

【0022】

[実験用超音波照射装置]

動物実験用の超音波照射装置は、上記椎間板ヘルニア自然退縮促進装置の構成を一部改変して使用した。まず、本体に発振装置、超音波波形合成装置を移設し、同時の6つの超音波生成装置を制御できるように変更し、異常検出回路は廃止した。また、図4に示すように、6つの超音波生成装置を水槽内に固定するためのフレーム、超音波吸収剤を追加した。超音波照射時には、吸収剤を培養皿上面に被せて、培養液と空気層間の超音波の反射を防いだ。超音波出力条件は、図3の装置と同じ、超音波周波数：1.5MHz、超音波出力：30mW/cm² (SATA)、バースト幅：200μs、繰返し周波数：1kHzの特性を有する波形とした。

【0023】

[椎間板ヘルニア退縮モデル作成条件]

実験は、波呂らが考案した (The Journal of Clinical Investigation, Vol.105, 2000) 椎間板ヘルニア退縮モデルに準じてラットを用いて行った。詳しくは、ラット (雄、体重150~250g) の腹腔内に4.05%Brewer'sチオグリコレート培地 (Difco社、BREW TIOGL YCOLATE MEDIUM) を0.1cc/g注射し、3~4日後にM ϕ 細胞を採取する。ラット (雄、体重150~200g) の尾部椎間板を採取し、湿重量測定後、M ϕ 細胞 (細胞密度1,200万/well) と共培養を行う。培養3~4日後に再び椎間板湿重量を測定する。この様に作製した椎間板ヘルニア自然退縮モデルを用いて、術後1日目から3~4日目まで毎日、実験用超音波照射実験装置を用いて、低出力超音波を椎間板ならびにM ϕ 細胞に照射し、椎間板の湿重量変化の解析、培養液中のタンパク質濃度の測定ならびに免疫染色による組織学的な検証により、超音波の効果を検討した。

【0024】

実験は以下の6群を設定した。

[超音波照射群]

超音波照射群1: 超音波出力ユニットを超音波が発生する状態で、1日20分間、培養日数期間、椎間板およびM ϕ の共培養系に照射した (18例)。

超音波照射群2: 超音波出力ユニットを超音波が発生する状態で、1日20分間、培養日数期間、椎間板の培養系に照射した (5例)。

超音波照射群3: 超音波出力ユニットを超音波が発生する状態で、1日20分間、培養日数期間、M ϕ の培養系に照射した (5例)。

[超音波非照射群]

非超音波照射群1: 超音波出力ユニットを超音波が発生しない状態で、1日20分間、培養日数期間、椎間板およびM ϕ の共培養系に使用した (5例)。

非超音波照射群2: 超音波出力ユニットを超音波が発生しない状態で、1日20分間、培養日数期間、椎間板の培養系に使用した (5例)。

非超音波照射群3: 超音波出力ユニットを超音波が発生しない状態で、1日20分間、培養日数期間、M ϕ の培養系に使用した (5例)。

[対照群]

対照群1: 椎間板およびM ϕ を共存させた状態で、通常の培養をした (5例)。

対照群2: 椎間板のみを通常培養した (5例)。

対照群3: M ϕ のみを通常培養した (5例)。

【0025】

[評価方法]

椎間板採取後に、椎間板のみで2時間培養させ、湿重量を測定した。3~4日の超音波照射後、各椎間板の湿重量を測定して、湿重量の変化を検索した (図5)。その後、細胞上清液を採取し、オステオポンチンのELISA法 (株式会社免疫生物研究所製キットを使用。オステオポンチンはM ϕ の浸潤に関与しており、椎間板内の軟骨細胞が放出する。)、MCP-1のELISA法 (株式会社免疫生物研究所製キットを使用。MCP-1は単球遊走因子であり、M ϕ が放出する。)による濃度測定を行った (図6~7)。

【0026】

また、椎間板組織切片を作製し、組織切片をヘマトキシレン・エオジン (HE) 染色、Safranin-O染色 (和光純薬工業株式会社製。軟骨基質を特異的に染色する。)、ストロムライシン1 (MMP-3) 染色 (第一ファインケミカル株式会社製。MMP-3は、プロテオグリカンのコアプロテインならびに細胞外マトリックス成分を分解する。)、アポプ・タグ染色 (コスモ・バイオ株式会社製。プログラム化された細胞死を検出する。) を行い、光学顕微鏡下で、椎間板の組織構造などを評価した (図8~図11、表1)。

【0027】

[結果]

超音波照射群1 (椎間板とM ϕ の共存培養+超音波刺激) において、椎間板の湿重量が約45.2%減少しており、他群と比較して最も顕著な減少であった (図5)。また、超音波照射群1において、細胞上清液中のOsteopontin発現量は最も少なく、MCP-1発現量は最も多

かった。このことは、Mφの椎間板細胞への浸潤が他群と比較して効率よく行われている事を示唆している（図6,7）。

【0028】

HE染色、Safranin-O染色結果では、超音波照射群1の椎間板構成軟骨細胞の核が凝縮し、線維輪の不整などが認められた（図8,表1）。

【0029】

【表1】

HE染色画像による評価

	超音波照射群1	非超音波照射群1	超音波照射群2	非超音波照射群2
軟骨細胞減少	++	++	+-	+-
軟骨細胞の核の凝集	++	++	+-	+-
軟骨細胞質好酸性変化	+	+	-	-
軟骨細胞肥大	-	-	++	++
線維輪不整	+-	-	-	-
細胞外基質の減少	+-	-	-	-

-: 変化なし, +-: わずかな変化, +: 軽度の変化, ++: 中等度の変化

【0030】

それらの原因として、MMP-3が細胞外基質に多量に発現した結果、アポトーシス細胞死が起こっている事が示唆された（図9~11）。

【0031】

以上をまとめると、超音波照射群1において、1) 椎間板の湿重量が最も減少する、2) MCP-1の発現量が最も増加する、3) Osteopontinの発現量が最も減少する、4) 軟骨細胞数が減少する、5) 細胞内の核の凝集、縮小が生じる、6) 線維輪の不整、細胞外基質の減少が生じる、7) MMP-3が細胞外基質に最も発現する、ことが明らかになった。

【0032】

椎間板ヘルニア自然退縮モデル系において、超音波刺激によりMφからMCP-1などの液性因子が増加し、それらに反応した椎間板構成細胞がMMP-3発現を増加させ、細胞外基質の増加により椎間板構成細胞が死滅していく可能性が示唆された。

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】本発明の椎間板ヘルニア自然退縮促進装置の概略フロー図である。

【図2】本発明の椎間板ヘルニア自然退縮促進装置本体のブロックダイアグラム図である。

【図3】本発明の椎間板ヘルニア自然退縮促進装置の超音波ヘッドモジュールのブロックダイアグラム図である。

【図4】実験用超音波照射装置ならびにフレーム概観図である。

【図5】椎間板湿重量の変化を示した図である。

【図6】ELISA法測定によるOsteopontin濃度を示した図である。

【図7】ELISA法測定によるMCP-1濃度を示した図である。

【図8】HE染色画像である。

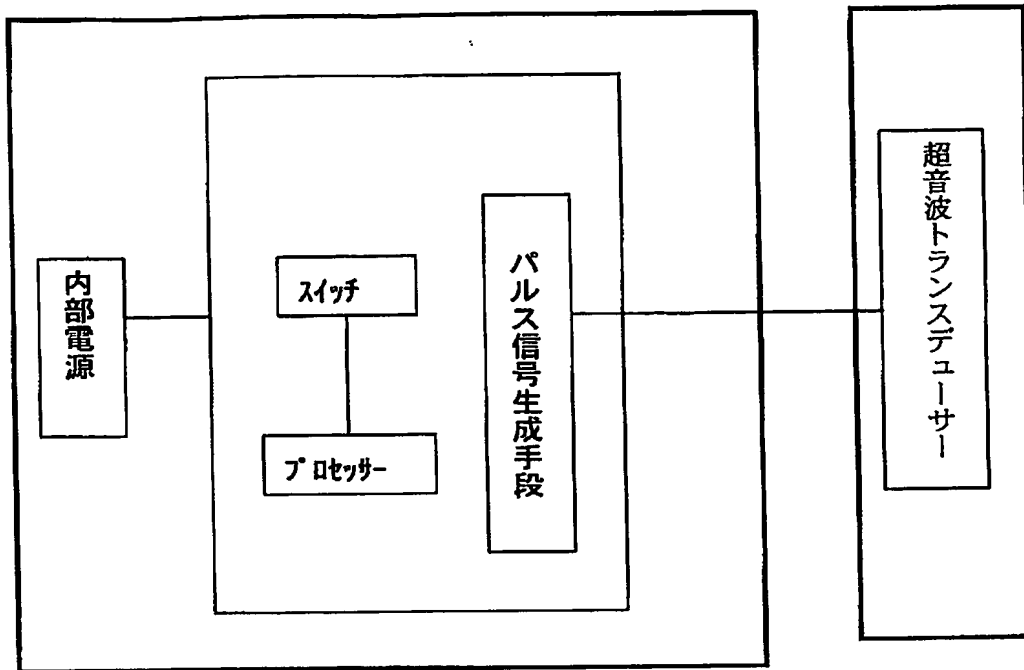
【図9】MMP-3染色画像である。図中の矢印は陽性反応を示している。

【図10】細胞外基質におけるMMP-3免疫染色結果に関してまとめた。

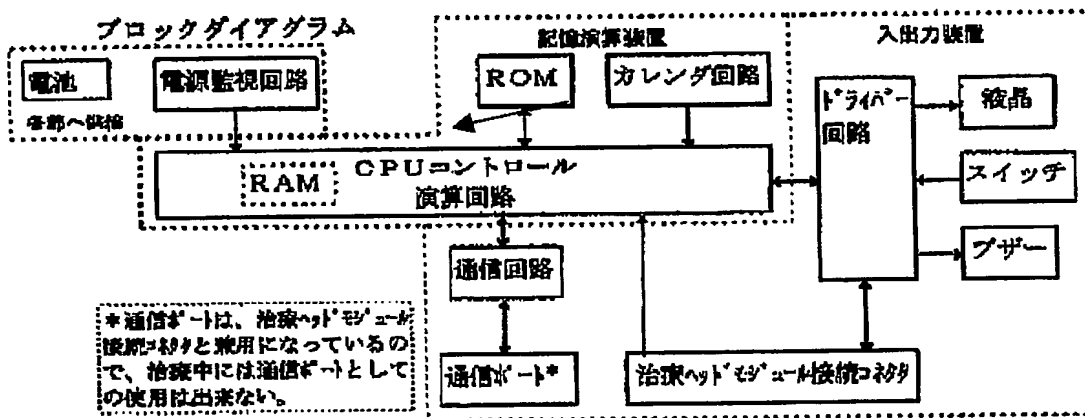
【図11】アポプ・タグ染色結果に関してまとめた。

【書類名】 図面

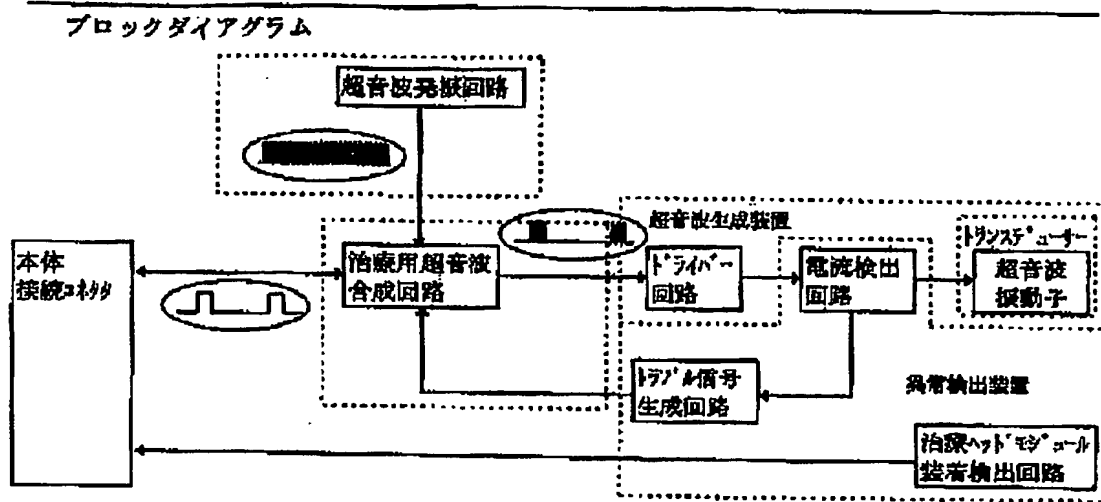
【図 1】



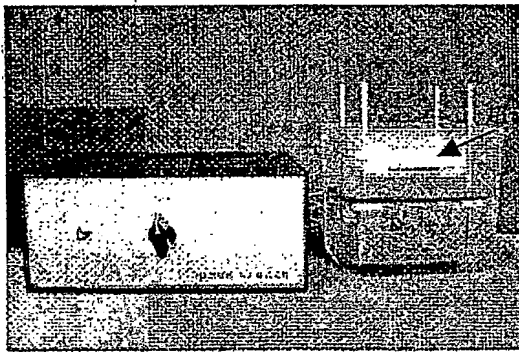
【図 2】



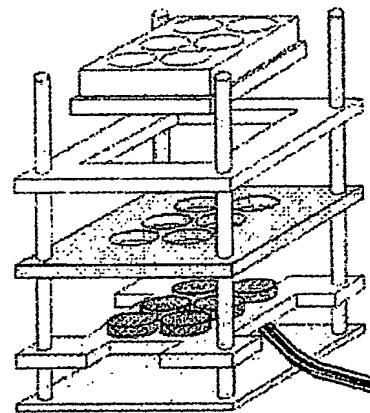
【図 3】



【図 4】

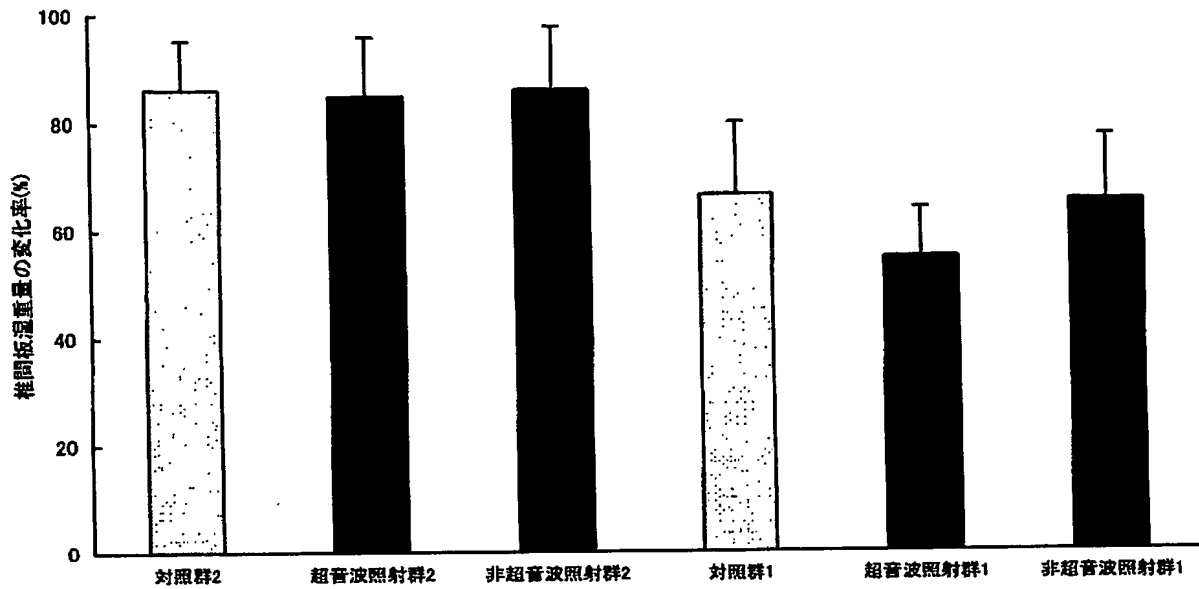


実験装置概観図



超音波フレーム図

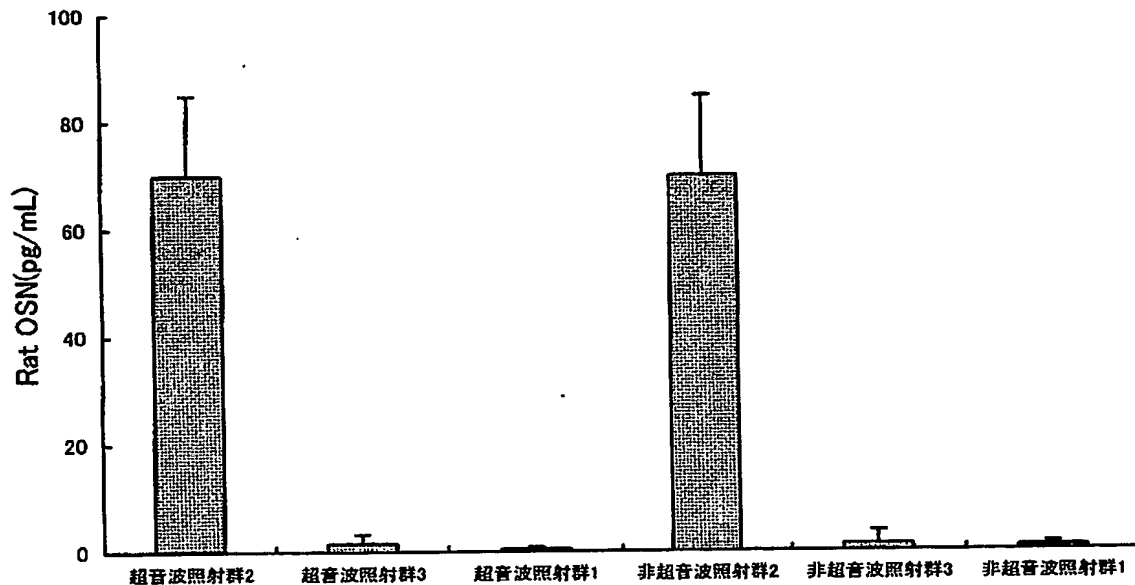
【図 5】



(n=5~18, paired-t 検定; **<0.01, *<0.05)

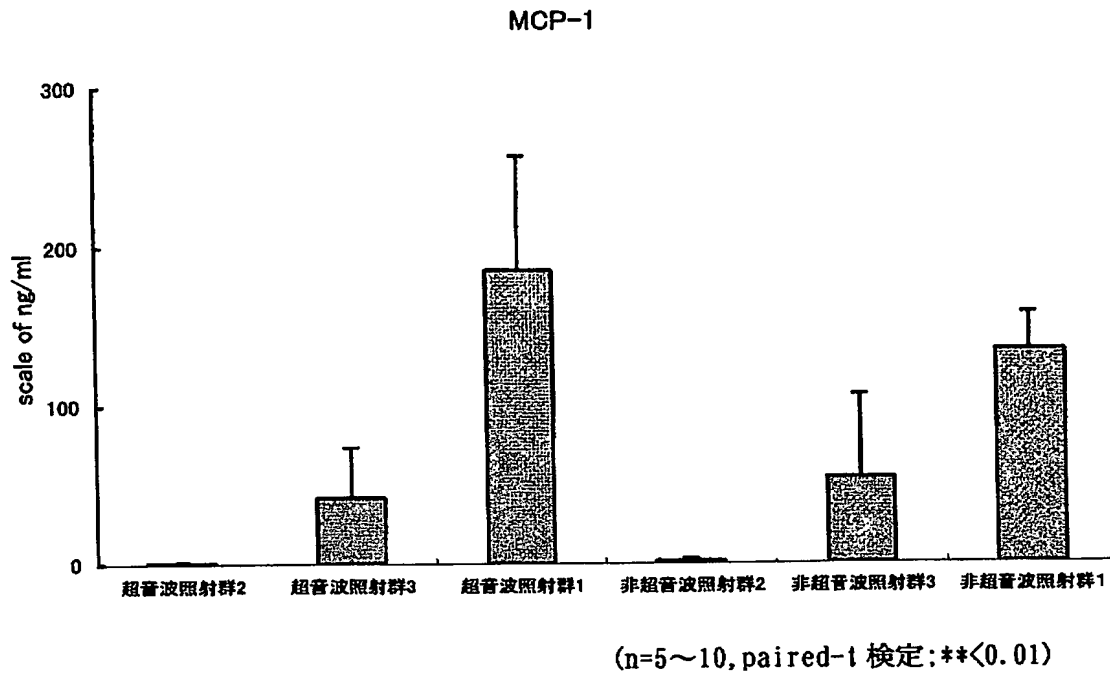
【図 6】

Osteopontin(ELIA)

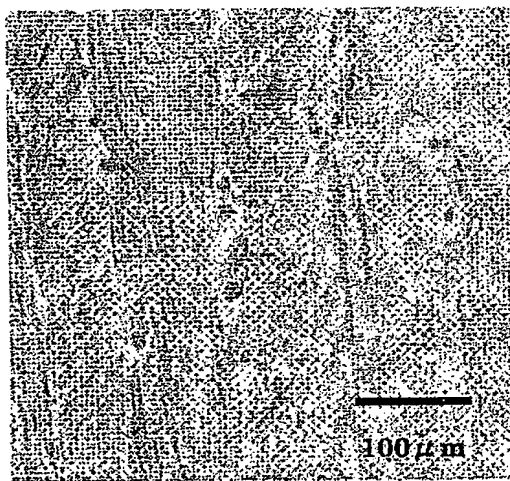


(n=5~10, paired-t 検定; *<0.05)

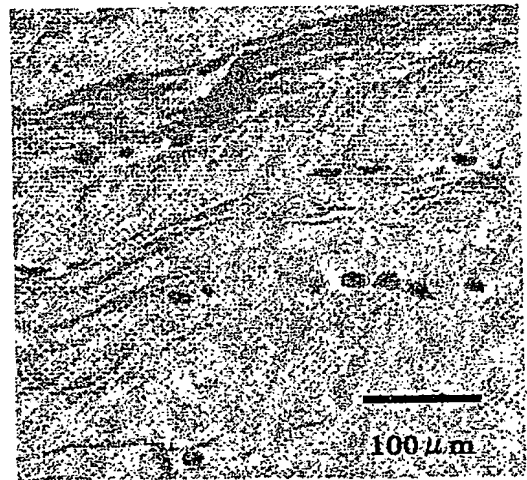
【図 7】



【図 8】

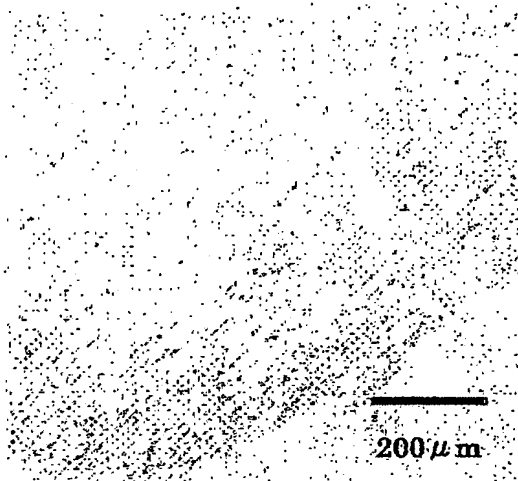


超音波照射群 1

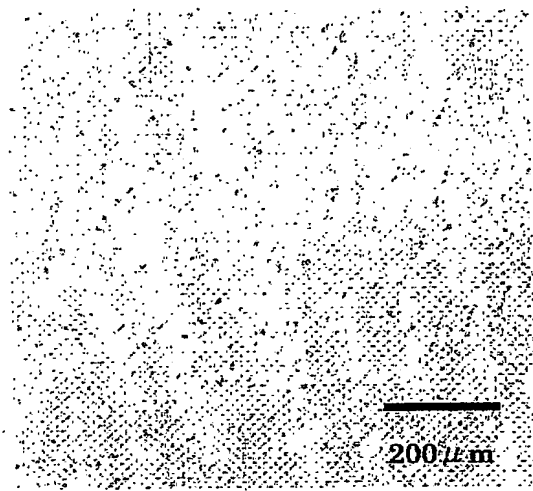


非超音波照射群 1

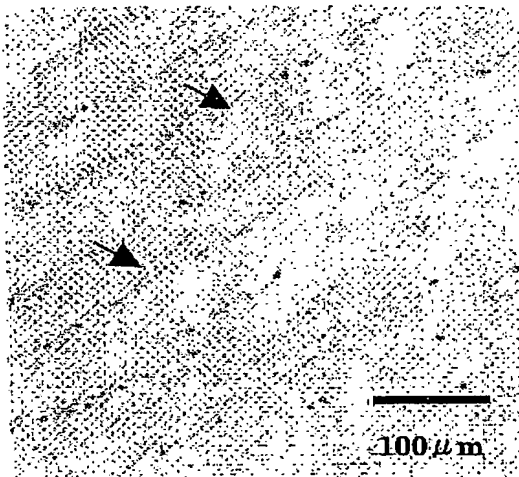
【図 9】



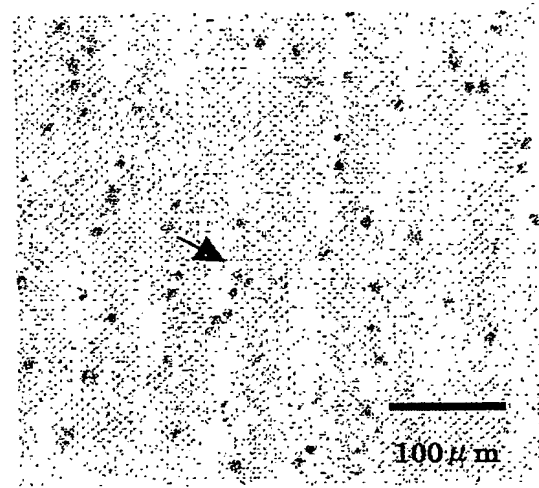
超音波照射群 1



非超音波照射群 1



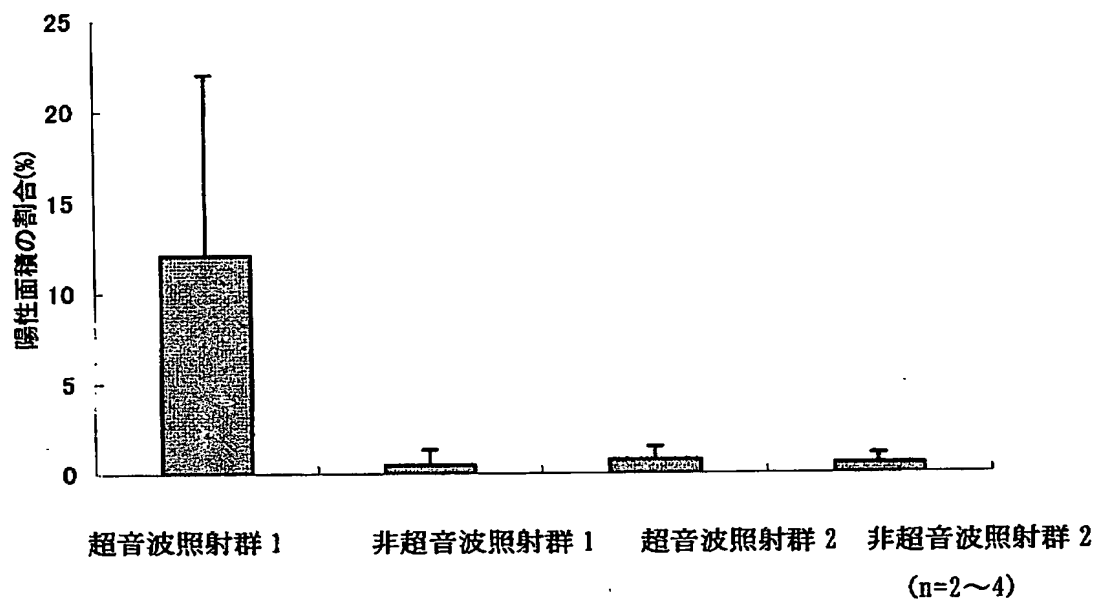
超音波照射群 1



非超音波照射群 1

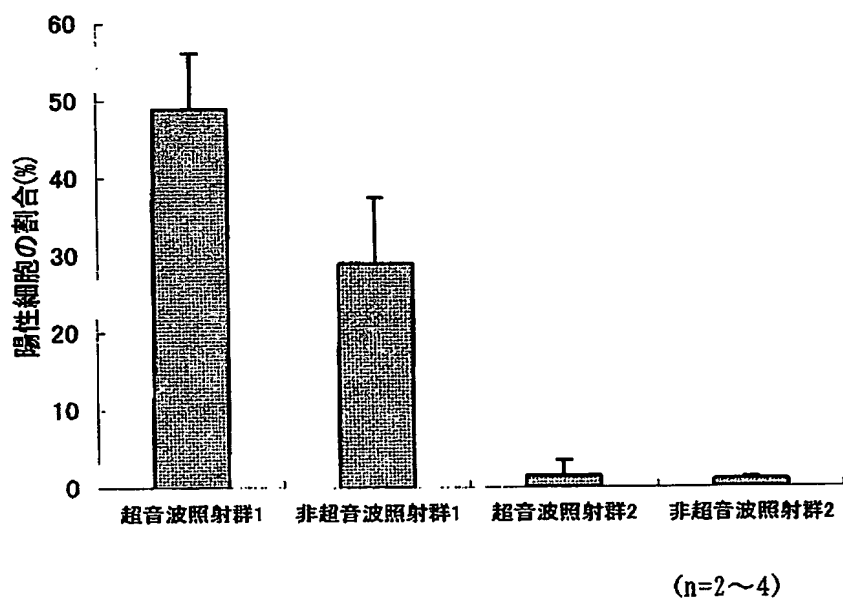
【図 10】

MMP-3 免疫染色結果



【図 11】

TUNNEL 免疫染色



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 椎間板ヘルニア自然退縮を促進する超音波照射装置。

【解決手段】 超音波照射により椎間板ヘルニア自然退縮期間を短縮する装置であり、少なくとも1つの超音波トランスデューサー、超音波発信器及び該超音波トランスデューサーの関節部位への装着手段を備え、周波数1.3～2MHz、繰り返し周期100～1,000Hz、パースト幅10～2000 μ s、出力100mW/cm²（SATA：Spatial Average-Temporal Average、空間時間平均）以下の超音波を照射する手段である。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 2 8 8 5 7 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 3 0 0 1]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区南本町 1 丁目 6 番 7 号

氏 名

帝人株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.